Aus dem Sanatorium Albula, Davos-Dorf
Chefarzt Dr. *Walter Huber*

Ueber die expektorierende Wirkung perkutan einverleibter ätherischer Oele, insbesondere des Terpentinöls

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von
Wilhelm Rubin
aus Reichenbach bei Frutigen

Bern, den 15. Juli 1942

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. E. Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Der Dekan der Med. Fakultät:
i. V. *Bluntschli*, Prodekan

Ueber die expektorierende Wirkung perkutan einverleibter ätherischer Oele, insbesondere des Terpentinöls

Bürgi hat durch das Studium der Hautpermeabilität der perkutanen Form der Therapie grossen Aufschwung gegeben. In der Tat gab es schon seit längerer Zeit Arzneien, die zu therapeutischen Zwecken in die Haut eingerieben wurden, sichere Grundlagen fehlten jedoch, sowohl was die Auswahl der Stoffe betrifft, als auch über das quantitative Resorptionsvermögen der Haut. Denken wir nur an die bis ins 19. Jahrhundert verbreitete Ansicht, „dass von der Haut aus mit grosser Leichtigkeit eine Vergiftung durch aufgetragene Stoffe erfolgen könne", oder dann wieder an die Ansicht der neuern Zeit, dass die Haut eine undurchdringliche Schutzhülle für den Organismus bedeute.

Bei den zahlreichen von *Bürgi* und seinen Schülern durchgeführten Untersuchungen über die Hautpermeabilität hat sich die Methode am meisten bewährt, bei der die zu prüfenden Substanzen in einen Rezipienten gebracht und dieser dann luftdicht an die Haut geklebt wurde. Da ein Verdunsten oder Wegfliessen unmöglich ist, kann die kleinste Substanzabnahme chemisch oder physikalisch genau bestimmt werden.

Unter den Substanzen, die auf ihre Penetrationsfähigkeit geprüft wurden, finden sich auch die *aromatischen Oele. Gordonoff* hat schon früher deren Ausscheidung nach perkutaner Anwendung einwandfrei nachgewiesen. *Bürgi* vergleicht bei dieser Gelegenheit die perkutane Zufuhr von aromatischen Oelen mit der Inhalationstherapie und gibt der ersteren Methode den Vorzug, „weil diese flüchtigen Stoffe die Haut leicht durchdringen und in intensivere Berührung mit den erkrankten Partien gelangen als beim Einatmen, wo die Dämpfe kaum in die grossen Bronchien gelangen, bevor sie kondensiert und zum Teil wenigstens wieder ausgehustet werden".

Im Auftrag von Herrn Doz. Dr. Gordonoff habe ich mich der Aufgabe unterzogen, die Hautpermeabilität eines Vertreters aus den ätherischen Oelen, nämlich des *Terpentinöls* zu prüfen und dies durch Untersuchungen des Lungensekrets, das uns zwar unter normalen Verhältnissen nicht zugänglich ist, jedoch zum Teil in reichem Masse als Sputum

bei Phtysikern. Die Untersuchungen wurden im Sanatorium Albula, Davos, durchgeführt und ich spreche Herrn Chefarzt Dr. W. Huber für die Ueberlassung der Fälle meinen besten Dank aus.

Das Terpentinöl, Oleum terebinthinae, ist chemisch ein Gemisch von Terpenen und dadurch Bestandteil vieler anderer ätherischer Oele. Es wird gewonnen durch Destillation des in verschiedenen Koniferen enthaltenen Terpentinharzes, und zwar besteht das Terpentinöl im wesentlichen aus einer Lösung von Harz in ätherischem Oel.

Das Terpentinöl ist seit langer Zeit in der Medizin im Gebrauch und wenn der Pharmakologe den Aufzeichnungen in der ältern Literatur nachgeht, findet er, dass die Volksmedizin dieses Oel schon als Hautreizmittel anwandte. In der Tat verursachen alle bei gewöhnlicher Temperatur nicht zu stark flüchtigen Stoffe an der Applikationsstelle Reizerscheinungen in Form von Rötung, pustulösen Ausschlägen, bis zu stark schmerzhaften Schwellungen mit Leukozytose und Fieber. Man vermutete, dass das Terpentinöl nach erfolgter Resorption im tiefern Gewebe eine Erregung des Rückenmarkes, Reizung des Gefäss- und Respirationszentrums und eine Erhöhung der Drüsentätigkeit bewirken könnte. Schliesslich glaubte man, die Ausscheidung des Oeles durch Lungen und Nieren für die Behandlung dieser Organe verwenden zu dürfen. Trockene Bronchitiden, vor allem bei alten Leuten, wurden mit gutem Resultat mit Terpentinwickeln behandelt. „Terpentin, so du es inwendig in die Hand schmierst, so dringt es hindurch auf die äusseren Seiten." (16. Jahrhundert.) Man hob dabei auch seine diuretische Wirkung hervor.

Betreffend Anteil an der Ausscheidung des Terpentinöls durch Lungen und Nieren sind die Meinungen heute noch geteilt. *Santesson* schreibt, dass der grösste Teil durch die Nieren ausgeschieden werde, und zwar an die Glukonsäure gebunden, wobei die Nierengefässe durch entzündliche Veränderungen erweitert und durchlässiger würden. Dadurch resultiere eine starke Diurese, gelegentlich mit Durchtritt von Eiweiss und Blutkörperchen. Nur ein kleiner Teil verlasse die Lungen mit der Atemluft. *Gordonoff* hat in seinen Arbeiten über die Expektoration den Wirkungsmechanismus des perkutan applizierten Terpentinöls sowohl durch Bestimmung in der Atemluft, als auch durch die Beeinflussung der Schatten von Lipiodol und Neobar in den Lungen klar dargelegt. Auch *Patfrath*, der sich mit diesen Problemen befasst hat, hat Menschen mit einem Gemisch von ätherischen Oelen eingerieben und die Ausscheidungsverhältnisse in der Expirationsluft und im Urin studiert. Er kam zum Schluss, dass weitaus der grösste Teil des Terpentinöls wieder durch die Lungen ausgeatmet und nur ein kleiner Teil mit dem Urin ausgeschieden werde. *Kobert* und *Köhler* fanden als erste, dass nach Resorption von Terpentinöl im Urin ein Veilchengeruch auftrete. Zwei französische Autoren, *Ray* und *Poincaré* wollen auf Lungenschnitten Terpentintröpfchen gesehen haben.

Beim Studium der neusten Arbeiten geht hervor, dass die Resorption aromatischer Oele jeweils festgestellt wurde

1. Mit der oben erwähnten Apparatur nach *Bürgi*.
2. Durch den Nachweis des auf die Haut gebrachten Stoffes im Lungendestillat, in der Atemluft *(Gordonoff* und *Rosen)* und im Urin.

3. Durch Veränderungen des Expektorationsvorganges mit der von *Gordonoff* angegebenen Röntgenmethode.

Der Nachweis des Terpentinöls geschieht durch die *Rosenthalersche* Vanillin-Salzsäure Methode. Diese ist leider nicht spezifisch. Auch Kampfer, Eukalyptusöl, Geraniol, Thymian, Senföl, Ketone und einige Eiweisse, z. B. das Tryptophan, geben positive Reaktionen. Dieser Umstand erschwert das Arbeiten mit Terpentinöl ausserordentlich, denn die Lunge, Ausscheidungsorgan des Terpentinöls, Produktionsstätte des Sputums, scheidet zugleich die oben angeführten Oele aus, und dazu entstehen bei Gewebszerfall noch Ketone und einige Eiweisse, z. B. das Tryptophan.

Um diese Schwierigkeiten praktisch zu klären, wurden in der Folge vorerst 10 Sputa untersucht. Das zu untersuchende Sputum wurde in einer Menge von einigen ccm in ein starkes Reagenzglas oder in einen kleinen Mörser gebracht, mit Aether versetzt und mit einem Glasstab resp. Pistill während 5—10 Minuten zerdrückt, geknetet und zerrieben, so dass die ätherischen Oele mit dem Aether extrahiert werden konnten. Der Aether wurde dann in eine Glasschale gegossen und freiwillig verdunsten lassen. Mit dem Rückstand wurde die Vanillin-Salzsäure-Reaktion gemacht.

Von diesen 10 Untersuchungen fielen 4 stark positiv, 2 schwach positiv und 4 negativ aus. Die mikroskopische Untersuchung ergab 8 Lungensputa und 2 Sputa der oberen Luftwege (welche beide negative Reaktionen ergaben). Wir unterzogen die 4 Patienten, welche stark positive Sputa geliefert hatten einer Prüfung. Die Fehlerquelle zu finden bereitete anfänglich Mühe, aber das Resultat fiel ganz einfach aus:

Patient I erhielt 3mal täglich 1 Esslöffel Ipedrinsirup. In diesem ist aber ein Thymianextrakt enthalten. Patient II bekam tags zuvor einen Senfwickel. Patient III erhielt Kampferinjektionen. Patient IV genoss öfters Eukalyptusbonbons.

Die 2 schwach positiven Sputa enthielten beide massenhaft elastische Fasern und Tuberkelbazillen, so dass die Eiweissabbauprodukte verantwortlich gemacht werden konnten.

Darauf wurden 42 Sputa untersucht, wobei alle Patienten mit irgend einer Medikation, welche ätherische Oele enthielt, ausgelassen wurden. Es entstanden 25 negative und 17 schwach positive Reaktionen. Unter den 25 negativen befanden sich 5 Sputa der oberen Luftwege. Das heisst, von 37 Lungensputa enthielten 17 Zerfallsprodukte, die zu einer schwach positiven Reaktion führten.

Um zu eruieren, bis zu welchen Mengen das Terpentinöl mit der Rosenthalerschen Reaktion nachgewiesen werden könne, stellten wir folgende Terpentinölverdünnungen her: 1/100, 1/50, 1/20, 1/10, 1/5 mg, 1/3, 1/2 mg. Die Lilafärbung bei 1/100 und 1/50 mg war gerade noch erkennbar, deutliche Lilafärbung trat erst bei 1/10 mg auf. Wir kamen also ungefähr zu den gleichen Werten wie sie *Rosen* angibt, sahen aber später, dass so schwache Reaktionen für die Praxis nicht zu verwerten sind, weil, wie wir oben bemerkt haben, fast jedes zweite Sputum eine schwache Lilafärbung geben kann, nicht etwa von Terpentinöl herrührend, sondern von Zerfallsprodukten, wie sie in jeder Sputum produzierenden Lunge auftreten können. Aehnlich verhält es sich aber auch bei der gesunden Kaninchenlunge — Rosen hat dies beschrieben — weil auch hier Stoffe ausgeschieden werden, die in

Aether übergehen und die für Terpene und Ketone charakteristische Vanillin-Salzsäure-Reaktion geben.

Bei diesen Vorversuchen konnte sich das Auge in den verschiedenen Lila-Farbtönen schulen. Des weitern bestätigten sie die oben erwähnte Unspezifität der Rosenthalerschen Reaktion und zeigten noch dazu, dass eine positive Reaktion zustande kommen kann — ganz abgesehen von der chemischen Verschiedenheit der Stoffe — durch solche Stoffe, die auf dem Blutweg in die Lungen gelangen und solche, die in der Lunge selber gebildet werden.

Hierauf begannen wir mit den eigentlichen Versuchen. Dazu wurden hauptsächlich Patienten herangezogen mit florider Lungentuberkulose, meist mit Zerfall des Lungengewebes, mit einer grossen täglichen Sputummenge, dessen Herkunft durch Tuberkelbazillen, elastische Fasern und Alveolarepithelien sichergestellt war, so dass in bezug auf Ausscheidungszeiten und Grösse der Sekretionsfläche oft ideale Verhältnisse vorlagen. Man bekam so ein anschauliches Bild vom zurückgelegten Weg des Terpentinöls durch die Haut in die Blutbahn und über das Lungengewebe und Bronchialsystem in den Spucknapf.

Die Versuchsanordnung war jeweilen die folgende:

Mit verschiedenen Sputa eines Patienten wurde vor der Terpentinöleinreibung die Vanillin-Salzsäure-Reaktion angestellt; falls dieselbe negativ war wurden diesem Patienten 3—5 ccm Terpentinöl solange in die Rückenhaut eingerieben, bis vollständige Resorption eingetreten war, und eine Flanellbinde um den Stamm gewickelt. Nun wurde mit den Sputa zweistündlich oder länger die Reaktion angestellt. Es zeigte sich dabei, dass bei der Einreibung etwa eingeatmetes Terpentinöl keine grosse Rolle spielte, denn die ersten Reaktionen fielen entweder negativ oder schwach positiv aus, d. h. unterhalb des von uns angenommenen Schwellenwertes. Von der 3. bis 4. Stunde an wurden jeweils die Reaktionen stark positiv, so stark, dass bei der Gegenüberstellung mit den vorhergehenden Reaktionen kein Zweifel bestehen konnte.

Besonderes Interesse hatte für uns ein Patient, der mit der *Saugdrainage nach Monaldi* behandelt wurde. Bei diesem konnte der Kaverneninhalt durch die Kanüle entnommen und darin das perkutan applizierte Terpentinöl festgestellt werden. Meine Versuchsresultate waren:

I. Versuche mit Terpentinöl perkutan.

Patient A. Kaverne mit **Saugdrainage nach Monaldi.** Die Reaktion auf Terpentinöl (T.öl) wurde angestellt mit Sputum und Sekret, die zu gleicher Zeit gespuckt, resp. aspiriert wurden.
Sekret und Sputum: Je viermal negative Vanillin-Salzsäure-Reaktion. 1. Tag 08.00 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient B. Sputum schleimig-eitrig. Reaktionen (+), ⌀, ⌀.
1. Tag 09.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient C. Sputum eitrig. Reaktionen (+), (+), (+).
1. Tag 20.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient D. Sputum eitrig. Reaktionen (+), (+), ⌀.
1. Tag 10.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient E. Sputum schleimig-eitrig. Reaktionen (+), (+).
1. Tag 10.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient F. Sputum schleimig-eitrig. Reaktionen ⌀, (+), (+).
1. Tag 20.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient G. Sputum schleimig-eitrig. Reaktionen (+), (+).
1. Tag 08.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient H. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀, ⌀.
1. Tag 10.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient J. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀, ⌀.
1. Tag 10.00, 3 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient K. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀, ⌀, ⌀.
1. Tag 18.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient L. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀, ⌀.
1. Tag 20.00, 3 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient M. Sputum eitrig. Reaktionen (+), (+).
1. Tag 08.15, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient N. Sputum schleimig-eitrig. Reaktionen (+), (+), (+), (+).
1. Tag 20.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient O. Sputum schleimig-eitrig. Reaktionen (+), (+), (+).
1. Tag 08.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient P. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀.
1. Tag 10.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient Q. Sputum eitrig-schleimig. Reaktionen (+), (+).
1. Tag 20.00, 5 ccm Terpentinöl in Rückenhaut.

Patient R. Sputum eitrig. Reaktionen (+), (+), (+).
1. Tag 20.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient S. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀.
1. Tag 18.00, 3 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient T. Sputum schleimig-eitrig. Reaktionen (+), (+).
1. Tag 20.00, 3 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient U. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀.
1. Tag 20.00, 3 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient V. Sputum schleimig-eitrig. Reaktionen ⌀, (+).
1. Tag 20.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Patient W. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, (+), (+), ⌀.
1. Tag 18.00, 5 ccm T.öl in Rückenhaut.

Bei den Patienten A und R bis W wurde jeweilen nach Negativwerden der T.ölreaktionen der Versuch 1—2mal wiederholt, d. h. neuerdings T.öl in die Rückenhaut eingerieben, worauf die angestellten Reaktionen — in zeitlicher Uebereinstimmung — wiederum positiv ausfielen.

Vanillin-Salzsäure-Reaktionen

entspricht der Reihenfolge der Patienten

1. Tag

	08	10	12	14	16	18	20
Sekret		⌀	+++		+++		++
Sputum		⌀	⌀		++		+++
Sputum		(+)	⌀	⌀	+++	+++	+
Sputum							
Sputum			(+)(+)		++	++	
Sputum			(+)	(+)		+++	++
Sputum							
Sputum		(+)	(+)		(+)		++
Sputum			⌀	⌀	(+)		++
Sputum			⌀	⌀	+++		⌀(+)
Sputum							
Sputum							
Sputum	(+)	(+)+	++	++	++	+++	++
Sputum							
Sputum		(+)		(+)+		(+)	+.+
Sputum			⌀		⌀ ⌀		+++
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum							

2. Tag

	08	10	12	14	16	18	20
Sekret	+(+)		(+)				⌀
Sputum	++		+				(+)
Sputum	(+)	(+), ⌀					(+)
Sputum	+++		+++		++		+
Sputum	++				(+)	(+)	
Sputum	+++				+	+	
Sputum	++		+++				++
Sputum	+++		++				(+)
Sputum	+++				++ ⌀		
Sputum	++				++		
Sputum	++				+++		
Sputum	+++		++				++
Sputum	+++		++				+
Sputum	+(+)		(+)+			(+)+	
Sputum	+						(+),+
Sputum	+++				++		
Sputum	++		+++				++
Sputum	+++	+++	+++		++	++	(+)
Sputum	+++						
Sputum	++					++	
Sputum	++		+++		+++	++	(+)
Sputum	++		+, +				
Sputum	++		++				

3. Tag

	08	10	12	14	16	18	20
Sekret	⊖						
Sputum	⊖						
Sputum	(+), ⊖						
Sputum	+ +		(+)		(+)		(+)
Sputum	⊖,(+)		(+)				
Sputum	(+)	(+)	(+)				
Sputum	+		+				+
Sputum	(+)		(+)(+)				
Sputum	⊖(+)				⊖ ⊖		
Sputum	⊖(+)					⊖ ⊖	
Sputum	+ +					(+)	
Sputum	+		(+)		⊖(+)		⊖(+)
Sputum	(+)				(+)		
Sputum	(+)		(+)				+
Sputum	(+)						
Sputum	+ +					⊖,(+)	
Sputum	(+)		(+)				(+)
Sputum	+		(+)		(+)		
Sputum	+ +						
Sputum	+ +					(+)	
Sputum	(+)	⊖(+)					
Sputum	(+)						(+)(+)
Sputum	+ + +						

4. Tag

	08	10	12	14	16	18	20
Sekret							
Sputum							
Sputum							
Sputum	(+)						
Sputum							
Sputum							
Sputum	(+)						(+) ⊖
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum	⊖ ⊖					⊖	
Sputum	⊖(+)						
Sputum	(+)		(+)(+)				
Sputum	+(+)						
Sputum							
Sputum	⊖ ⊖						
Sputum							
Sputum	(+)						(+)
Sputum	(+) ⊖	⊖ ⊖					
Sputum	⊖					(+)	
Sputum							
Sputum							
Sputum	⊖ ⊖	(+)					

Resultat. Bei 22 Patienten, bei welchen die Terpentinölapplikation mehrmals vorgenommen werden konnte, wurde — mit Ausnahme von 2 Fällen — das Terpentinöl im Sputum nachgewiesen.

Beim Monaldifall zeigten der Versuch und der Kontrollversuch, dass das perkutan verabreichte Terpentinöl in weniger als vier Stunden in die Kaverne gelangte, so dass das abgesaugte Kavernensekret eine positive Vanillin-Salzsäure-Reaktion gab, während die mit dem Sputum angestellten Reaktionen noch negativ ausfielen.

II. Versuche mit Terpinhydrat peroral.

Da seinerzeit die Reizwirkungen des Terpentinöls für das Nierenparenchym als gross angesehen wurden, führte *Lépine* das *Terpinhydrat* in die Therapie ein.

Das Terpinhydrat entsteht aus dem Terpentinöl, wenn dieses längere Zeit stehen gelassen wird (Hydrat des 1,8-Terpins). Dieses Terpin gibt jedoch auch das Cineol oder Eukalyptol; auch das Geraniol lässt sich leicht in 1,8 Terpin umwandeln. *Rosenthaler* hat eine Reaktion für den Nachweis auch des Terpinhydrates angegeben. Sie wird so ausgeführt, dass zu einer Terpinhydrat enthaltenden Flüssigkeit zuerst ein paar Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugegeben und die orange gewordene Flüssigkeit in Vanillin-Salzsäure übergeführt wird. Es entsteht eine zunächst schwache, allmählich stärker werdende Lilafärbung. Auch diese Reaktion ist leider nicht spezifisch. Kampfer, Eukalyptusöl, Geraniol, Thymian, Senföl, Ketone und einige Eiweisse, z. B. das Tryptophan geben ebenfalls eine positive Reaktion. Bei den Arbeiten mit dem Terpinhydrat musste also der gleiche Weg eingeschlagen werden, wie seinerzeit bei den Terpentinöl-Versuchen.

Nach *Lépine* soll das Terpinhydrat noch aktiver sein als das Terpentinöl, zudem soll es in geringeren Dosen gegeben werden können. Bereits 20—60 cg sollen die Bronchialsekretion steigern und die Sekrete flüssiger machen.

Gordonoff und *Rosen* sind bei der Durchsicht der neusten Literatur jedoch zum Schluss gekommen, dass mit den hier angegebenen Methoden der Beweis der Resorbierbarkeit des Terpinhydrates noch nicht geliefert wurde. Sie haben sich daher der Aufgabe unterzogen, die Resorbierbarkeit des Terpinhydrates zu prüfen.

Die Versuche wurden vor allem an Kaninchen durchgeführt. Den Tieren wurde eine Terpinhydratlösung per os und intravenös gegeben, dann getötet und die Lungen mit Wasserdampfdestillat ausgezogen. Auf diese Art war es jedoch nicht möglich, die Ausscheidung von Terpinhydrat in der Atemluft nachzuweisen. Auch mit der Röntgenmethode

konnten sie keine Beeinflussung der Schatten von Lipiodol und Neobar in den Lungen feststellen.

Im Auftrage von Doz. Dr. *Gordonoff* begann ich daher im Anschluss an die Untersuchungen über die perkutane Applikation des Terpentinöls und dessen Ausscheidung durch die Lungen, die Resorbierbarkeit und Ausscheidung des Terpin hydrats beim Menschen zu prüfen. Die Untersuchungen wurden am gleichen oder ähnlichen Patientenmaterial durchgeführt wie die mit dem Terpentinöl.

Wir waren uns dabei bewusst, dass bei den Versuchen am Menschen, was die Grösse der Resorptions- und Sekretionsfläche anbelangt, ganz andere Verhältnisse vorlagen, als seinerzeit bei den Versuchen am Kaninchen. Die gefundenen Resultate müssen daher auch von verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachtet werden.

Das Terpinhydrat wurde in Mengen von 1,0—1,2 g in Tee oder Zuckerwasser aufgelöst, den Patienten zu trinken gegeben. Dann wurde mit den Sputa alle zwei oder mehr Stunden die Reaktion auf Terpinhydrat angestellt.

Meine Versuchsresultate waren:

Patient A. Kaverne mit Saugdrainage nach Monaldi. Es handelt sich um den gleichen Patienten wie bei den Versuchen mit T.öl perkutan. Vor Beginn der Versuche mit Terpinhydrat war der Drain gewechselt worden.
Sekret und Sputum: Je 4mal negative Schwefelsäure-Vanillin-Salzsäure-Reaktion.
1. Tag 08.00, 1,2 g Terpinhydrat in Tee.

Patient B. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀.
1. Tag 20.00, 1,0 g Terpinhydrat in Tee.

Patient C. Sputum eitrig. Reaktionen (+), ⌀, (+).
1. Tag 20.00 1,2 g Terpinhydrat in Zuckerwasser.

Patient D. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀.
1. Tag 20.00, 1,2 g Terpinhydrat in Zuckerwasser.

Patient E. Sputum schleimig-eitrig, Reaktionen ⌀, ⌀.
1. Tag 20.00, 1,0 g Terpinhydrat in Tee.

Patient F. Sputum eitrig. Reaktionen (+), (+).
1. Tag 20.00 1,0 g, Terpinhydrat in Tee.

Patient G. Sputum eitrig-schleimig. Reaktionen ⌀, ⌀.
1. Tag 20.00, 1,0 g Terpinhydrat in Tee.

Patient H. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀, ⌀.
1. Tag 08.15, 1,0 g Terpinhydrat in Tee.

Patient J. Sputum eitrig. Reaktionen ⌀, ⌀.
1. Tag 08.00, 1,0 g Terpinhydrat in Tee.

Resultat. Bei neun Patienten, bei einigen mehrmals, wurde das Terpinhydrat per os verabreicht und seine Anwesenheit im Sputum nachgewiesen.

Die beiden Versuche am Monaldifall zeigen, dass das peroral verabreichte Terpinhydrat in weniger als vier Stunden vom Magen-Darmkanal aus in die Kaverne gelangte, so dass das abgesaugte Kavernensekret eine positive Reaktion gab, während die mit dem Sputum angestellte Reaktion noch negativ ausfiel.

Schwefelsäure-Vanillin-Salzsäure-Reaktionen
entspricht der Reihenfolge der Patienten

1. Tag

	08	10	12	14	16	18	20
Sekret		⊖+	+++		++		(+)
Sputum		⊖	+		++		(+)
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum		⊖	(+)	++	++		
Sputum		⊖	(+)	++	++		(+) ⊖

2. Tag

	08	10	12	14	16	18	20
Sekret	⊖						
Sputum	⊖(+)						
Sputum	+++		++		++		(+)
Sputum	++		++				(+)
Sputum	+++				+, +		
Sputum	++		++				(+)
Sputum	++		++		(+)		(+)
Sputum	+++		++				(+)
Sputum	⊖		⊖, ⊖				
Sputum	⊖	⊖					

3. Tag

	08	10	12	14	16	18	20
Sekret	⊖						
Sputum	⊖						
Sputum	(+) ⊖		⊖ ⊖				
Sputum	⊖(+)		(+) ⊖				
Sputum	⊖						
Sputum	⊖		⊖				
Sputum	(+)		(+), (+)				
Sputum	⊖		⊖				
Sputum							
Sputum							

4. Tag

	08	10	12	14	16	18	20
Sekret	Versuch 1mal wiederholt.						
Sputum	Versuch 1mal wiederholt.						
Sputum	Versuch 2mal wiederholt.						
Sputum	Versuch 1mal wiederholt.						
Sputum	Versuch 2mal wiederholt.						
Sputum							
Sputum							
Sputum							
Sputum	Versuch 1mal wiederholt.						
Sputum	Versuch 1mal wiederholt.						

III. Die diuretische Wirkung von Terpentinöl und Terpinhydrat.

Wir haben oben mitgeteilt, dass wegen den Reizwirkungen des Terpentinöles auf das Nierenparenchym dieses zugunsten von Terpinhydrat verlassen wurde. Wir haben daher bei 15 Patienten, die Terpentinöleinreibungen in Mengen von 3—5 ccm pro dosi erhielten, den Urin am gleichen, am nächsten und am übernächsten Tag untersucht. Wir fanden jedoch nie Veränderungen im Vergleich zur Kontrolluntersuchung, die vor der Einreibung gemacht wurde. Durchtritte von Eiweiss und Blutkörperchen, wie es von *Santesson* beschrieben worden war, konnten in keinem Fall beobachtet werden.

Eine toxische Reizung des Nierenparenchyms bei perkutaner Einreibung von 3—5 ccm Terpentinöl ist also nicht eingetreten.

Wir gingen dann dazu über, die von *Lépine* gerühmte diuretische Wirkung des Terpinhydrates angeblich bei peroraler Verabreichung von 20—60 cg und die auftretende Albuminurie und Hämaturie bei grösseren Dosen zu prüfen.

Bei Dosen von 0,5—1,2 g pro die traten weder diuretische Effekte noch krankhafte Urinbefunde auf.

Bei 6 Patienten mit Spondylitis tuberkulosa, die an ihr Gipsbett gefesselt waren und bei denen die täglich zugeführten Flüssigkeiten, sowie die ausgeschiedenen Urinmengen genau registriert werden konnten, haben wir Versuche mit 1,5 g Terpinhydrat gemacht.

Bei konstanter Flüssigkeitszufuhr wurden 3 Tage lang die Urinmengen gemessen. Dann 1,5 g Terpinhydrat per os gegeben. Darauf die Urinmenge wiederum 3 Tage lang gemessen und die Zahl der Miktionen notiert. Auch hier konnte kein diuretischer Effekt festgestellt werden. Krankhafte Urinbestandteile wurden ebenfalls keine gefunden.

Ausscheidungsversuche.

(x = Zahl der Miktionen)

Patient A.		*Patient B.*	
1. Tag	1850 ccm 5x	1. Tag	1800 ccm 5x
2. „	1600 „ 4x	2. „	850 „ 3x
3. „	1700 „ 5x	3. „	1350 „ 4x
	1,5 g Terpinhydrat per os		1,5 Terpinhydrat
4. „	1750 „ 5x	4. „	1200 ccm 3x
5. „	1600 „ 3x	5. „	1450 „ 5x
6. „	1850 „ 5x	6. „	1400 „ 5x

Patient C

1. Tag 1200 ccm 4x
2. „ 900 „ 3x
3. „ 1050 „ 3x
   1,5 g Terpinhydrat
4. „ 1100 ccm 3x
5. „ 1200 „ 4x
6. „ 1100 „ 3x

Patient D

1. Tag 1800 ccm 6x
2. „ 1500 „ 5x
3. „ 1900 „ 6x
   1,5 g Terpinhydrat
4. „ 1700 ccm 6x
5. „ 1650 „ 4x
6. „ 1600 „ 5x

Patient E

1. Tag 1300 ccm 3x
2. „ 1050 „ 3x
3. „ 1500 „ 4x
   1,5 g Terpinhydrat
4. Tag 1400 ccm 5x
5. „ 1400 „ 4x
6. „ 1400 „ 4x

Patient F

1. Tag 1000 ccm 3x
2. „ 1400 „ 5x
3. „ 1500 „ 5x
   1,5 g Terpinhydrat
4. Tag 1500 ccm 6x
5. „ 1300 „ 4x
6. „ 1400 „ 4x

Zusammenfassung der Resultate.

1. Das Terpentinöl scheidet sich nach perkutaner Applikation von der vierten Stunde an im Lungensputum aus.

2. Das Terpinhydrat konnte nach peroraler Verabreichung ebenfalls von der vierten Stunde an im Lungensputum nachgewiesen werden.

3. Der von mehreren Autoren gerühmte diuretische Effekt konnte weder beim Terpentinöl noch beim Terpinhydrat festgestellt werden, auf alle Fälle nicht bei den von uns angewandten Dosen.

4. Die von mehreren Autoren gefürchtete Nierenparenchymschädigung trat weder nach Terpentinöl noch nach Terpinhydrat ein.

Literaturnachweis.

1. *Bürgi:* Schw. Med. W'schr. 68, Jahrgang 1938, Nr. 50.
2. *Gordonoff:* Ergebnisse der Physiologie, Bd. 40 1938, S. 53.
3. *Januschke:* Med. Klinik, 1934, 10.
4. *Matzel.* Archives internat. Pharm. Bd. XIV, S. 331.
5. *Paffrath.* Schmiedebergs Archiv 1933, Bd. 174, S. 143.
   — Schmiedebergs Archiv 1934, Bd. 176, S. 558.
6. *Rosen:* Inaugural-Dissertation Bern, 1935.